老年 2 型糖尿病患者黎明现象对认知功能障碍的影响

陈景言，孙勤，杜涓，刘瑶霞，刘洋，张敏*

电子科技大学附属医院四川省医学院·四川省人民医院老年内分泌科，四川 成都 610070

基金项目：老年 2 型糖尿病患者黎明现象与认知功能障碍的关系研究（川干研 2019-212）

通讯作者：张敏，电话：028-87395734，E-mail：1946212398@qq.com

【摘要】**目的：**评估发生黎明现象（DP）的老年 2 型糖尿病患者的血糖波动情况及认知功能，探讨黎明现象与认知功能障碍的相关性及危险因素。**方法：**回顾性分析老年 T2DM 患者的扫描式葡萄糖监测 FGM 数据，将患者分为 DP 组（18 例），并按年龄、性别、HbA1c 和受教育程度配对 NDP 组（18 例），采用配对 t 检验比较两组血糖控制水平、血糖波动及认知功能；Person 相关性分析和多元逐步回归法分析认知障碍与其他指标的相关性及寻找危险因素。**结果：**两组间葡萄糖目标范围内时间（TIR）、高于目标范围时间（TAR）、血糖标准差（SD）、平均血糖（MBG）、颈动脉中层厚度（CIMT）、蒙特利尔认知评估量表（MoCA）评分存在统计学差异（$p<0.05$），相关分析提示认知障碍与年龄、TAR、SD、MBG、CIMT 呈负相关（r=0.509, -0.338, -0.341,-0.341*,-0.345*,P<0.05），多因素逐步回归分析提示年龄、SD 为其危险因素。**结论：**发生黎明现象的老年 2 型糖尿病患者血糖控制差、血糖波动增加、动脉粥样硬化程度增加，更易导致认知障碍。

【关键词】黎明现象；认知功能障碍；扫描式葡萄糖监测；血糖波动

The effect of dawn phenomenon (DP) and glucose variability on cognitive function of elderly patients with type 2 diabetes mellitus

Chen jingyan, Sun qin, Du juan, Liu yaoxia, Liu yang, Zhang min*

Department of Geriatrics, Sichuan Provincial People's Hospital, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610070, China

Corresponding author: Zhang min TEL: 028-87395734, E-mail: 1946212398@qq.com

Abstract:

[Objective] To evaluate the effect of dawn phenomenon (DP) and glucose variability on cognitive function of elderly patients with type 2 diabetes mellitus, and to explore the correlation and risk factors between dawn phenomenon and cognitive dysfunction.

[Methods]The patients were divided into DP group (18 cases) by Flash Glucose Monitoring data, and the NDP group (18 cases) was matched according to age, gender, HbA1c and education level. The glucose level, glucose variability and cognitive function of the two groups were compared by paired t test; The correlation between cognitive dysfunction and other indicators were analyzed by person correlation analysis and stepwise multiple linear regression.

[Results]There were statistically significant differences in TIR, TAR, SD, MBG, CIMT and MoCA scores between two groups ($P < 0.05$). Correlation analysis showed that cognitive impairment was negatively correlated with age, tar, SD, MBG, CIMT (r=0.509, -0.338, -0.341, -0.341*, -0.345*, p<0.05), Stepwise multiple linear regression analysis suggested that age and SD were the risk factors of cognitive dysfunction.
[Conclusion]Elderly type 2 diabetic patients with dawn phenomenon have higher blood glucose level, increased blood glucose fluctuation, and increased degree of atherosclerosis, which are more likely to lead to cognitive impairment.
Keywords: dawn phenomenon, cognitive dysfunction, Flash Glucose Monitoring, glucose variability

随着老龄化进程的不断加速，糖尿病尤其是老年糖尿病患病率逐年上升。根据 2017 年全国糖尿病调查数据， 30%的 60 岁以上人群患有糖尿病[1]。近年来越来越多研究发现，糖尿病是中枢神经系统认知障碍的独立危险因素，60%-70%的糖尿病患者存在不同程度认知功能障碍[2]。高血糖是 2 型糖尿病合并认知功能障碍发生的主要因素之一，可表现为慢性持续高血糖及血糖波动。黎明现象（Dawn Phenomenon，DP）是指糖尿病患者夜间无低血糖发作，清晨出现自发性高血糖或胰岛素需求量增加的现象[3]。其定义为夜间最低点和早餐前血糖值差异超过 1.11mmol/l[4]。黎明现象本身不仅影响空腹血糖，对糖化血红蛋白影响约为 0.4%[4]，还可能加重血糖波动，从而导致慢性并发症发生，其主要发现和诊断方式是通过动态血糖监测。本研究拟通过对发生黎明现象的老年 2 型糖尿病患者血糖波动情况及靶器官损害、激素水平等指标进行分析，探索其与认知功能障碍间的关系及可能危险因素。

1、对象与方法

1.1 研究对象及纳入排除标准

本研究回顾四川省人民医院老年内分泌科 2022 年 1 月—2023 年 5 月住院且符合入组标准的 2 型糖尿病患者 63 例，入选标准：(1)年龄≥60 岁；(2)既往已明确诊断糖尿病,标准参照 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准；(3)所有受试者单用或联用降糖药进行稳定治疗至少持续 3 个月;（4）排除标准：脑卒中史及既往诊断精神疾病；严重心肝肾功能不全、甲状腺功能异常；有痴呆家族史或确诊认知功能障碍；入组前 1 个月内使用过任何可能影响葡萄糖代谢的药物，如糖皮质激素、甲状腺激素等。所有患者均进行扫描式持续葡萄糖监测，将确诊有黎明现象的 18 名患者分为实验组；同时按年龄、性别、糖化血红蛋白水平、受教育程度 1：1 配对对照组。本研究通过本院伦理委员会审批。所有入院患者均被告知研究目的及方法，并填写知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 动态血糖监测：收集患者基本信息，包括：性别、年龄、病程、身高、体重、血压、空腹血糖、受教育程度。统一采用 Abbott 公司出产的辅理善瞬感扫描式葡萄糖监测系统 （Flash Glucose Monitoring）进行 10~14 天血糖监测。根据 FGM 结果收集夜间至早餐前（00:00~08:00）最低血糖值和最高血糖值，血糖上升幅度（ΔGlu）＝早餐前最高血糖值－夜间最低血糖值。ΔGlu≥1.11mmol/L 为 DP 的诊断标准。FGM 的传感器在第 0 天安装，第 10~14 天拆除。根据 FGM 收

集葡萄糖目标范围内时间（time in range，TIR）、低于目标范围内时间（time below range，TBR）、高于目标范围内时间（time above range，TAR）、平均血糖（mean blood glucose，MBG）评估整体血糖水平；应用平均血糖波动幅度（mean amplitude of plasma glucose excursions，MAGE）、变异系数（coefficient of variability，CV）和血糖标准差（standard deviation，SD）评估血糖波动。

1.2.2 认知功能的测定：动态血糖监测期间(第 2 或 3 天），受试者接受蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment ，MoCA)测评。为避免低血糖影响，检查前确定血糖>3.9 mmol/L。量表由 2 名经过培训的高年资医师共同完成。

1.2.3 血糖、激素等指标检测：所有受试者均于第 1 天晨 8 时抽取空腹肘静脉血测定 HbA1c，化学发光法测定促肾上腺皮质激素，皮质醇，甲状腺激素水平。所有研究对象均由四川省人民医院超声科医师进行颈部彩色超声多普勒超声检查，检测颈动脉内膜中层厚度 (carotid intima-media thickness, CIMT)。

1.3 统计分析

所有统计分析均使用 SPSS 22.0 软件包进行。分类数据和连续数据分别用均数±标准差($\bar{x}\pm s$) 表示，两组间比较采用配对 t 检验。为明确认知障碍与黎明现象之间的关系，采用 Person 相关性分析相关性，多元逐步回归分析法进行多因素分析，α = 0.05 为检验水准，双侧 P 值小于 0.05 被认为有统计学意义。

2、结果

2.1 两组一般资料

表 1 显示了研究参与者的基线特征。本研究一共纳入 36 名 T2DM 患者，根据是否符合黎明现象标准分为黎明现象（DP 组）和无黎明现象组（NDP 组），两组性别、年龄、身体质量指数（Body Mass Index，BMI）、收缩压（systolic blood pressure，SBP）、 舒张压（diastolic blood pressure，DBP）和糖化血红蛋白水平相似。

表 1　研究参与者的基线特征($\bar{x}\pm s$)

	DP	NDP	P
n（male/female）	18（10/8）	18（13/5）	0.31
年龄	73.22±9.10	68.72±6.51	0.09
HbA1c	10.42±2.08	9.05±2.12	0.06
病程	9.19±8.85	8.31±7.04	0.76
BMI（kg/m^2）	23.79±2.66	23.92±3.10	0.90
SBP（mmHg）	132.39±15.61	123.11±15.91	0.10
DBP（mmHg）	75.50±11.80	75.44±9.46	0.99

注：HbA1c ：糖化血红蛋白；BMI：身体质量指数；SBP：收缩压；DBP：舒张压。

2.2 黎明现象与血糖波动及认知障碍的关系

表 2 显示 DP 组 TIR 显著低于 NDP 组（P<0.05），而 TAR 及 MBG 显著高于 NDP 组（P<0.05），血糖波动情况，DP 组 SD 显著高于 NDP 组（P<0.05），DP 组 CIMT 明显大于 NDP 组（P<0.05），而认知障碍方面，DP 组认知障碍程度明显高于 NDP 组（P<0.05）。

表 2 两组血糖水平、血糖波动情况、动脉粥样硬化及认知功能比较($\bar{x}\pm s$)

	DP	NDP	P

TIR	51.19±17.01	73.04±17.98	0.002**
TAR	44.44±18.04	25.62±18.30	0.008**
TBR	0.81±1.16	0.95±1.96	0.805
CV	31.75±8.92	32.77±6.63	0.660
SD	3.69±1.07	2.79±0.74	0.025*
MAGE	5.28±1.96	4.96±2.46	0.694
MBG	11.09±1.45	8.96±1.57	0.001**
CIMT	0.10±0.03	0.08±0.02	0.045*
MoCA	25.78±2.37	27.17±1.50	0.048*

注：*P<0.05;**P<0.01; TIR:葡萄糖目标范围内时间;TAR: 高于目标范围内时间;TBR:低于目标范围内时间; CV: 变异系数; SD: 血糖标准差; MAGE: 平均血糖波动幅度; MBG:平均血糖;CIMT: 颈动脉内膜中层厚度;MoCA:蒙特利尔认知评估量表得分。

2.3 认知功能障碍的影响因素分析

表3显示以MoCA量表得分为因变量，各检测指标为自变量进行Person相关性分析，结果显示MoCA量表得分与年龄、TAR、SD、MBG、CIMT呈负相关（r=0.509, -0.338, -0.341,-0.341*,-0.345*,p<0.05)。将上述指标纳入自变量进一步进行多因素逐步回归分析显示，年龄、SD最终进入方程，独立于其他因素之外，与认知障碍呈显著相关性(p<0. 05)

表 3 影响认知功能的各因素逐步回归分析结果

模型 Model	未标准化回归系数	标准误	标准化回归系数	95%CI 下限	95%CI 上限	p
常量 Constant	37.844	2.67				0.000
SD	-0.683	0.281	-0.335	-1.256	-0.110	0.021
年龄	-0.129	0.035	-0.505	-0.201	-0.057	0.001
R 方			0.371			
VIF			1.000			
Durbin-Watson			2.005			

注：SD: 血糖标准差

3、讨论

黎明现象的发病机制尚未完全明确，涉及夜间升糖激素如生长激素、皮质醇、肾上腺素/去甲肾上腺素等分泌增多，胰岛素分泌不足以抑制肝糖输出，胰岛素样生长因子 1 (Insulin-like growth factor 1,IGF-1) 水平降低及外周组织胰岛素抵抗等因素[5]。黎明现象不仅引起早餐后高血糖，还会影响全天血糖水平[6]。研究发现，平均血糖（MBG） 是卒中后认知障碍的重要预测因子（OR，1.94；95% CI，1.11-3.42），无论处于糖尿病的任何阶段，高血糖都会对认知功能产生不利影响[7]，而改善血糖控制后患者认知能力有所增强[8]。我们的研究发现，DP 组平均血糖显著高于 NDP 组，说明黎明现象影响患者血糖控制水平，导致血糖升高。

临床上通常用糖化血红蛋白作为评价糖尿病患者血糖控制水平的金标准，然而，糖化血红蛋白也存在局限，不能很好的反应低血糖的风险和血糖波动的特点[9]。国外研究表明,老年糖尿病患者认知功能与平均血糖波动幅度（MAGE）有关，且独立于 HbA1c[10]。另有研究发现，间歇性高血糖浓度中的内皮细胞线粒体自由基的过度产生，导致细胞凋亡增加，其程度高于持续高糖浓度。因此，与持续高

血糖相比，间歇性血糖升高更易导致脑血管内皮损伤，引起认知障碍[11]。SD 反应了血糖均值和平均值间的差异，值越大表示血糖波动程度越大。本研究显示，DP 组 SD 明显高于 NDP 组，而认知障碍与 SD 显著相关，DP 使血糖波动程度加重，从而增加认知障碍发生风险。本研究未发现 MAGE 与认知功能之间关系，可能与样本量受限有关。

TIR 是由 CGM 衍生的新兴的血糖管理指标，基于 CGM 的使用日渐广泛，血糖评估新指标和新型血糖报告形式越来越受到重视， ADA 指南于 2020 年首次纳入 TIR，2021 年明确推荐 TIR 为血糖控制目标之一[12]。Li 等[13]发现，DP 的发生频率与糖代谢紊乱有关，DP 组患者的 TIR 降低，而血糖波动升高。本研究也发生 DP 组患者 TIR 降低，而 TAR 升高，与其他研究结果类似，进一步证实黎明现象的患者空腹及日间血糖升高，从而导致全天血糖控制不佳。

近年来越来越多研究发现 TIR 与大血管并发症关系密切。贾伟平团队发现 TIR 与颈动脉内膜中层厚度（Carotid intima media thickness，CIMT ）密切相关，CIMT 异常的患者 TIR 明显降低，TIR 每增加 10%，CIMT 异常的风险降低 6.4%，且独立于微血管并发症[14]。 Lu 等[15]通过分析 CGM 结果发现， TIR 每增加 10%，CIMT 异常风险降低 6.4%。荟萃分析发现，CIMT 与轻度认知障碍风险显着相关 [SMD 0.52, 95% CI 0.26 至 0.78]，CIMT 升高对轻度认知障碍构成潜在风险[16]。本研究发现 DP 组患者 CIMT 增厚，且与认知障碍显著相关，可能机制为 DP 患者血糖控制差，血糖波动大，引起血管内膜增厚，从而导致认知功能障碍。

本研究发现，发生黎明现象的 T2DM 患者整体血糖水平更高、血糖波动更大，更易发生动脉粥样硬化，从而导致认知障碍发生。本研究的局限性在于，病例数量较少，且住院患者多为血糖控制欠佳人群，可能对结果造成影响。综上所述，结合动态血糖监测加强血糖的平稳控制，减少黎明现象发生及血糖波动，有利于降低糖尿病患者认知功能损害。

参考文献：

[1] Li Y，Teng D，Shi XG，et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association：national cross sectional study. BMJ，2020， 369：m997.

[2] Biessels GJ,Strachan MW,Visseren FL,et al. Dementia and cognitive decline in type 2 diabetes and prediabetic stages:towards targeted interventions[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2014,2:246-255.

[3] Schmidt M I,Hadji-Georgopoulos A, Rendell M,et al.The Dawn Phenomenon,an Early Morning Glucose Rise:Implications for Diabetic Intraday Blood Glucose Variation[J].Diabetes Care,1981,4(6):579-585.

[4] Monnier L, Colette C, Dejager S, Owens D. Magnitude of the dawn phenomenon and its impact on the overall glucose exposure in type 2 diabetes: Is this of concern? Diabetes care 2013;36(12):4057- 4062.

[5] KAHN CR,WEIR CC,KING CL,et al.Joslin 糖尿病学[M].14 版.北京:人民卫生出版社,2007:181-195.

[6] Monnier L, Colette C, Sardinoux M, Baptista G, Regnier-Zerbib A, Owens D. Frequency and severity of the dawn phenomenon in type 2 diabetes. Diabetes Care 2012;35:2597 - 9.

[7] Lim,Jae-Sung,Kim,et al.Effects of glycemic variability and hyperglycemia in acute ischemic stroke on post-stroke cognitive impairments[J].JOURNAL OF DIABETES AND ITS COMPLICATIONS,

2018, 32(7):682-687.

[8] Carmichael, O. T., Neiberg, R. H., Dutton, G. R., Hayden, K. M., Horton, E., Pi-Sunyer, F. X., Johnson, K. C., Rapp, S. R., Spira, A. P., & Espeland, M. A. (2020). Long-term Change in Physiological Markers and Cognitive Performance in Type 2 Diabetes: The Look AHEAD Study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, *105*(12), e4778 - e4791. https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa591

[9] Krinsley J S.Glycemic variability:a strong independent predictor of mortality in critically ill patients[J]. Crit Care Med,2008,36(11): 3008-3013.

[10]Rizzo M R,Marfella R,Barbieri M,et al.Relationships between daily acute glucose fluctuations and cognitive performance among aged type 2 diabetic patients[J].Diabetes Care,2010,33(10):2169-2174.

[11]Quagliaro L,Piconi L,Assaloni R,et al.Intermittent high glucoseenhances ICAM-1,VCAM-1 and E-selectin expression in human umbilical vein endothelial cells in culture: the distinct role of protein kinase C and mito-chondrial superoxide production[J].Atheroselerosis,2005,183(2) : 259-267.

[12]American Diabetes Association (2021). Standards of Medical Care in Diabetes-2021 Abridged for Primary Care Providers. Clinical diabetes : a publication of the American Diabetes Association, 39(1), 14 - 43.

[13]Li, C., Ma, X., Yin, J., Mo, Y., Zhang, L., Lu, J., Lu, W., Bao, Y., Vigersky, R. A., Zhou, J., & Jia, W. (2020). The dawn phenomenon across the glycemic continuum: Implications for defining dysglycemia. Diabetes research and clinical practice, 166, 108308.

[14]Lu, J., Ma, X., Zhou, J., Zhang, L., Mo, Y., Ying, L., Lu, W., Zhu, W., Bao, Y., Vigersky, R. A., & Jia, W. (2018). Association of Time in Range, as Assessed by Continuous Glucose Monitoring, With Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes. Diabetes care, 41(11), 2370 - 2376.

[15]Riddlesworth, T. D., Beck, R. W., Gal, R. L., Connor, C. G., Bergenstal, R. M., Lee, S., & Willi, S. M. (2018). Optimal Sampling Duration for Continuous Glucose Monitoring to Determine Long-Term Glycemic Control. Diabetes technology & therapeutics, 20(4), 314 - 316.

[16]Nath, Manabesh et al. “Carotid intima - media thickness and risk of mild cognitive impairment: A systematic review and meta - analysis.” *Acta Neurologica Scandinavica* 145 (2021): 139 - 150.